

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-523009

(P2005-523009A)

(43) 公表日 平成17年8月4日 (2005.8.4)

(51) Int.Cl.⁷C 12M 1/00
C 12M 1/34

F 1

C 12M 1/00
C 12M 1/34

テーマコード (参考)

4 B 029
Z

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

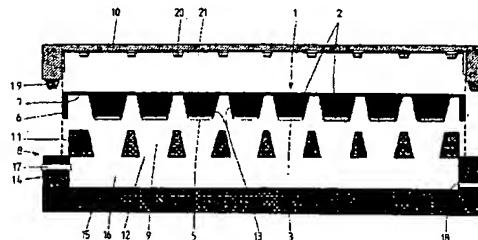
(21) 出願番号	特願2003-585878 (P2003-585878)	(71) 出願人	504385409 パムジーン ベー、ベー、
(86) (22) 出願日	平成15年4月17日 (2003.4.17)		オランダ、エンエル-5211 エルイク ス' エス-ヘルトゲンボッシュ、ブルグメー
(85) 翻訳文提出日	平成16年12月14日 (2004.12.14)		スター ローフブレイン 70ア-
(86) 國際出願番号	PCT/EP2003/050114	(74) 代理人	100088904 弁理士 庄司 隆
(87) 國際公開番号	W02003/089136	(74) 代理人	100124453 弁理士 賀延 由利子
(87) 國際公開日	平成15年10月30日 (2003.10.30)	(74) 代理人	100129160 弁理士 古館 久丹子
(31) 優先権主張番号	02076728.1	(72) 発明者	ブロック、ヘルマン、ヤコブス ベルギー、B-2275 ジエール、モレ ンパッド 69
(32) 優先日	平成14年4月19日 (2002.4.19)		
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)		
(31) 優先権主張番号	60/397,478		
(32) 優先日	平成14年7月19日 (2002.7.19)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 基板プレート、基板プレートを製造するための方法および装置、および基板プレートを含む、バイオアッセイを実行するためのシステム

(57) 【要約】

【課題】 プラスチック材料製のマイクロプレート (1) を含む基板プレートであって、このマイクロプレートが横列および縦列に並んだウェル (2) のアレイを有し、少なくとも1つのウェル (2) の底が多孔性基板 (3) であるプレート。各多孔性基板 (3) は温熱性結合によってウェル (2) 内へ結合されている。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

横列および縦列に並ぶウェル（2）のアレイを有するプラスチック材料製のマイクロプレート（1）を含み、少なくとも1つのウェル（2）の底が多孔性基板（3）であって、各多孔性基板（3）が温熱性結合（サーマルボンド）によってウェル（2）に結合されていることを特徴とする基板プレート。

【請求項 2】

多孔性基板（3）が配向性フロースルーチャネル（oriented flow-through channels）を含む、請求項1に記載の基板プレート。

【請求項 3】

10

各ウェル（2）が、マイクロプレート（1）の一面（7）から突き出た個々の突出部に形成され、多孔性基板（3）が互いに間隔をおいて配置する方法で、個々の多孔性基板（3）が、面（7）から外側を向いた各突起部の遠位端に結合される、請求項1または2に記載の基板プレート。

【請求項 4】

多孔性基板（3）が酸化金属材料製である、前記請求項のいずれかに記載の基板プレート。

【請求項 5】

多孔性基板（3）が酸化アルミニウム製である、請求項4に記載の基板プレート。

【請求項 6】

20

プラスチック材料が環状オレフィン共重合体、特にTOPAS（登録商標）等級を含む、前記請求項のいずれかに記載の基板プレート。

【請求項 7】

多孔性基板（3）を加熱し、マイクロプレート（1）および多孔性基板（3）を互いに接触させることを含む、前記請求項のいずれかに記載の基板プレートを製造する方法。

【請求項 8】

マイクロプレート（1）を多孔性基板（3）と接触させると同時に、多孔性基板（3）に熱を供給することを含む、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

30

マイクロプレート（1）および多孔性基板（3）を互いにプレスすることを含む、請求項7または8に記載の方法。

【請求項 10】

マイクロプレート（1）および多孔性基板（3）を互いにプレスすると同時に、多孔性基板（3）を冷却することを含む、請求項9に記載の方法。

【請求項 11】

多孔性基板（3）への熱の供給率を、制御可能な方法で減少させることにより、多孔性基板（3）を冷却することを含む、請求項8～10のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

40

各複数の多孔性基板（3）を横列および縦列のアレイに並べ、マイクロプレート（1）中のウェル（2）が並べられた横列および縦列のアレイの少なくとも一部分に実質的に一致させ、多孔性基板（3）をウェル（2）の底の外側に整列させる方法でマイクロプレート（1）および多孔性基板（3）のアレイを整列させ、および各多孔性基板（3）が一つのウェル（2）の底を閉鎖する方法でマイクロプレート（1）を多孔性基板（3）と接触させることを含む、請求項7～11のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

多孔性基板材料のシートから基板（3）をカットすることを含む、請求項12に記載の方法。

【請求項 14】

多孔性基板材料のシートから基板（3）をカットする工程が、基板材料のシートをホルダに配置し、多孔性基板材料のシートからカットされた基板（3）を収容するための多数

50

の収容部位を含み、該収容部位がマイクロプレート(1)中のウェル(2)が並ぶ横列および縦列のアレイの少なくとも一部分と実質的に一致する横列および縦列のアレイに並べられ、多数の多孔性基板(3)を並べる工程が、多孔性基板材料のシートからカットされた多孔性基板(3)を該収容部位内で収容することを含む、請求項1-3に記載の方法。

【請求項15】

基板(3)を含む多孔性基板材料のシート(23)を提供し、シート(23)をマイクロプレート(1)と結合させ、および多孔性基板(3)を相互連結するすべての多孔性基板材料を除去することを含む、請求項7~1-1のいずれかに記載の方法。

【請求項16】

マイクロプレート(1)の一面(7)から突き出ている縦列および横列に配置された離間した突起部のアレイの一つに各ウェルを形成するマイクロプレートを結合し、各多孔性基板(3)が表面(7)から外側を向いた各突起部の遠位端に結合され、少なくとも面(7)を対応する一突出部に結合させる側壁(13)の部分を包むよう構成されているガイド(27；30)内へマイクロプレートをマウントすることを含み、少なくとも突起部の部分(13)がガイド(27；30)によって支持されている、請求項1~1-4のいずれかに記載の方法。

10

【請求項17】

支持体(24)をマイクロプレート(1)に対して適用することによりマイクロプレート(1)を多孔性基板(3)に対してプレスすることを含み、ウェル(2)のアレイに実質的に一致する横列および縦列に並ぶ支持体突起部(25；34)のアレイを含み、各支持体突起部(25；34)がウェル(2)の内側にかみ合って適合する形状であり、支持体突起部(25；34)がウェル(2)内へ挿入されると、各ウェル(2)の壁(26)がウェル(2)の内側から支持体突起部(25；34)によって支持される、請求項7~1-6のいずれかに記載の方法。

20

【請求項18】

基板プレートが横列および縦列に並ぶウェル(2)のアレイを有するマイクロプレート(1)を含み、各ウェル(2)の底が多孔性マイクロアレイ基板(3)であり、インキュベーション装置(8)がマイクロプレート(1)を保持するためのインキュベーションチャンバー(9)およびインキュベーションチャンバー(9)を密封するためのカバー(10)を含み、前記インキュベーション装置(8)が開口部(12)のアレイを有する加熱ブロック(11)を有し、各開口部(12)がマイクロプレート(1)のウェル(2)を収容するように構成されており、マイクロプレート(1)の各ウェル(2)を個別に密封するための密封ガスケット(20)が設置されており、およびこのシステムが請求項1~6のいずれかに記載の基板プレート、または請求項7~1-7のいずれかに記載の方法によって製造された基板プレートを含むことを特徴とする、複数のウェル(2)を有する基板プレートおよびプレートを保持するためのインキュベーション装置(8)を含む、バイオアクセスイを実行するためのシステム。

30

【請求項19】

多孔性基板(3)を加熱するための加熱装置(38、40)並びにマイクロプレート(1)および多孔性基板(3')を互いにプレスするためのプレス装置を含む、請求項1~6のいずれかに記載の基板プレートを製造するための装置。

40

【請求項20】

プレス装置が加熱プレート(38)を含み、該加熱プレート(38)が多数の突起リム(39)を含み、各々が多孔性基板(3)の周辺部に一致する形状で並び、マイクロプレート(1)のウェル(2)上に実質的にセンタリングされ、該リム(39)が多孔性基板(3)の周辺で、マイクロプレート(1)の外側を向く多孔性基板(3)の面の一部と接触するように並んでいる、請求項1-9に記載の装置。

【請求項21】

多孔性基板(3)が実質的に1平面に並んでいる基板プレートの製造に適し、加熱装置が、マイクロプレート(1)の外側を向く多孔性基板(3)の面(5)と接触するように

50

配置される加熱表面（22；38）を含む、請求項19に記載の装置。

【請求項22】

多孔性基板（3）への熱供給の速度を制御可能な方法で減少させるための制御装置をさらに含む、請求項19～21のいずれかに記載の装置。

【請求項23】

プレス装置が、マイクロプレート（1）に対して適用するための支持体（24）およびプレス方向に対して垂直な1平面内の多孔性基板（3）に対して支持体（24）を並べるためのガイド機構（27、28）を含む、請求項19～22のいずれかに記載の装置。

【請求項24】

ガイド機構が、支持体（24）の移動をプレス方向で基板（3）から事前に決めた距離に制限するための間隔をあける（スペーシング）手段（28）を含む、請求項23に記載の装置。

10

【請求項25】

プレス装置がマイクロプレート（1）に対して適用するための支持体（24）を含み、該支持体（24）がウェル（2）のアレイに実質的に一致する横列および縦列に並ぶ支持体突起部（25；34）のアレイを含み、各支持体突起部（24；34）がウェル（2）の内側にかみ合って適合する形状であり、該支持体突起部（25；34）がウェル（2）内へ挿入されると、各ウェル（2）の壁（26）は内側から支持体突起部（25；34）によって支持される、請求項19～24のいずれかに記載の装置。

【請求項26】

各ウェル（2）が離間した突起部のアレイのうちの一突起部に形成されているマイクロプレート（1）の結合に適し、該突起部が横列および縦列に並び、マイクロプレート（1）の一面（7）から突き出しており、各多孔性基板（3）を表面（7）から外側を向く各突起部の遠位端に結合させるように並べられる請求項19～24のいずれかに記載の装置であって、該装置がマイクロプレート（1）をマウントするためのガイド（27；30）を含み、面（7）を一致する突起部の遠位端とつなぐ側壁（13）の少なくとも一部を包むよう構成され、突起部の少なくとも一部分がガイド（27；30）によって支持される装置。

20

【請求項27】

各ガイドが1つまたはそれ以上の張り出し部（32）を含み、該張り出し部が、多孔性基板（3）が結合する対象の少なくとも1突起部の遠位端表面の部分（41）をカバーするように配置され、該カバーされる部分（41）は多孔性基板（3）を補完する形状である、請求項26に記載の装置。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、プラスチック材料製マイクロプレートを含む基板プレートであって、横列および縦列に配列したウェルのアレイを有し、少なくとも1つのウェルの底が多孔性基板であるプレートに関する。

本発明はさらに、このような基板プレートを製造する方法に関する。

40

本発明はまた、バイオアッセイを実行するためのシステムであって、多数のウェルを有する基板プレート、およびプレートを保持するためのインキュベーション装置を含むシステムに関する。

本発明はまた、このような基板プレートを製造するための装置に関する。

【背景技術】

【0002】

このような基板プレート、方法、システムおよび装置の例は当分野で一般に知られているものである。主な用途の1つは自動高処理量（ハイスループット）バイオアッセイを実行するための用途である。この目的のため、基板表面の少なくとも1領域内のチャネルに、分析物と結合可能な第一結合物質が供給される。これらのバイオアッセイに使用される

50

試薬はチャネル内に固定し、そしてサンプル液をこのチャネルに押し通して、この試薬と接触させる。サンプル中に存在する分析物は結合物質の1つと反応する。通常、分析物または結合物質は光学活性化合物で標識され、例えば分析物と結合物質との間の反応時にその蛍光または発光が増加する。したがってサンプル液組成の定性および/または定量分析は、ウェル内容物の発光および光学的走査によって実行可能である。

【0003】

既知のシステムでは、マイクロプレートは基板と接着されている。これは、特に基板プレートがインキュベートされ、温度の上昇を伴うと、接着剤が経時的に拡散し得る欠点を有する。したがって接着剤はウェルに入り込んで、バイオアッセイのコンタミネーション（汚染）を引き起こす可能性がある。基板プレートの目的用途に応じて、接着剤が制御不能な方法で光学的測定に影響することで有害な結果となりえるが、これは使用される接着剤が自己蛍光性であることが多いためである。さらに、基板プレート環境、特にバイオアッセイ実行用の自動高処理量システムにおける取り扱い手順についてコンタミネーションの可能性が存在し、これにより基板プレートは上記システムでの使用に適さなくなる。したがって上記接着済み基板プレートを製造するためには、多大な注意を払って接着剤を適用する必要があり、これは製造を困難にし、ゆえに高い費用がかかる。

10

【発明の開示】

【0004】

本発明の目的は、上記タイプの基板プレートであって、製造がより容易であり、かつ最小コンタミネーションの要件を満たすプレートを提供することである。

20

【0005】

この目的は、本発明に基づく基板プレートであって、各多孔性基板が温熱性結合（サマルボンド）によってウェル内に組み込まれていることを特徴とするプレートによって達成される。

【0006】

温熱性結合を使用するため、未知の性質を有する追加材料を用いる必要がない。したがって、製造時の材料の取り扱いはより容易になる。さらに、他の材料のコンタミネーションはあり得ず、したがって例えば光学的測定に影響する可能性が排除される。また、バイオアッセイ用に、インキュベーションで使用する温度に耐性のマイクロプレート材料が選択されるため、拡散が問題となることはない。

30

【0007】

好ましくは、多孔性基板は配向済みフロースルーチャネルを含む。

この性質は結合力を増加させると考えられ、これは配向済みフロースルーチャネルが高い毛管力を示し、マイクロプレートの溶融プラスチックが多孔性基板内より奥へ吸い込まれるためである。

【0008】

基板プレートの好ましい態様では、各ウェルはマイクロプレートの1表面から突き出した個別の突起部内に形成され、別部品の多孔性基板が、その表面から見て外側を向く各突起部の遠位端に結合され、これにより多孔性基板は互いに分離して並ぶ。

40

【0009】

そして、液体がウェル内に入り、基板を通って基板のウェルから見て外側を向く側へ流れると、液体は基板プレートの表面を横切って別のウェルの底を形成する基板部分へ拡散できない。したがってウェル間の相互コンタミネーションを回避できる。

【0010】

本発明の別の側面では、本発明に基づく基板プレートを製造する方法であって、多孔性基板を加熱し、ならびにマイクロプレートおよび多孔性基板を互いに接触させることを含む方法を提供する。

【0011】

この方法は、他のタイプの温熱性結合と比較した場合に実行が容易である利点を有する。各基板を、その全体または局所的に加熱した後、マイクロプレートと接触させると、結

50

合は接触点でのみ形成される。このことが結合を形成すべき位置で正確にマイクロプレートを加熱する必要を排除する。

【0012】

本発明の好ましい態様は、マイクロプレートを多孔性基板と接触させて、多孔性基板に熱を供給し、好ましくはマイクロプレートを多孔性基板と接触させて、多孔性基板に熱を供給し、好ましくはマイクロプレートおよび多孔性基板を互いにに対してプレスし、ならびに、好ましくはまた、マイクロプレートおよび多孔性基板を互いにに対してプレスしつつ、多孔性基板を冷却することを含む。

【0013】

これはマイクロプレートと多孔性基板との間の結合力を増加させることができることを示す。

10

【0014】

好ましい態様では、本方法は、多数の多孔性基板を横列および縦列のアレイに並べ、これはマイクロプレート中のウェルが並ぶ横列および縦列のアレイの少なくとも部分と実質的に対応（一致）し、各多孔性基板をウェルの底の向かい側に整列させるような方法でマイクロプレートおよび多孔性基板のアレイを並べ、更に各多孔性基板が1ウェルの底を開鎖するような方法でマイクロプレートを多孔性基板と接触させることを含む。

【0015】

この態様は、多孔性基板部品の品質評価および管理がオフラインで、しかも使用前に実行可能である利点を有する。さらに、この場合にはウェル底に位置しない過剰な基板材料を除去する必要がない。また、ウェルを超えてはみ出している過剰な基板材料を除去すると、ウェル周りの結合基板領域のエッジが不均一になることが起り得ることを示している。これは、あらかじめカットされた多孔性基板をマイクロプレートと整列させれば回避できる。

20

【0016】

本発明に基づく方法の好ましい態様は、各ウェルが離間した突起部のアレイのうちの1つの内に形成されているマイクロプレートを結合させ、ここではこの突起部は横列および縦列に並び、マイクロプレートの1面から突き出させることを含み、ただし各多孔性基板はその面から外側を向く各突起部の遠位端に結合させており、この方法は、その面を対応する1突起部の遠位端と連結する側壁の少なくとも部分を包むように構成されているガイド内にマイクロプレートをマウントすることを含み、その突起部の少なくとも部分がガイドによって支持されるようにする。

30

【0017】

好ましくは本方法はまた、マイクロプレートに対して支持体を適用することによって、マイクロプレートを多孔性基板に対してプレスすることを含み、横列および縦列に並ぶ支持体突起部のアレイを含み、ウェルのアレイに実質的に一致し、各支持体突起部はウェルの内側にかみ合って適合する形状であり、支持体突起部がウェル内に挿入されると、各ウェルの壁はウェルの内側から支持体突起部によって支持されるようになる。

【0018】

上記2態様の特徴は、マイクロプレートおよび加熱された基板を接触させる際にウェル壁の崩壊を防ぐことを支援する。

40

【0019】

本発明の別の側面では、多数のウェルを有する基板プレートおよびプレートを保持するためのインキュベーション装置を含む、バイオアッセイを実行するためのシステムであって、基板プレートが横列および縦列に並ぶウェルのアレイを有するマイクロプレートを含み、ここに各ウェルの底は多孔性マイクロアレイ基板であり、ここにインキュベーション装置はマイクロプレートを保持するためのインキュベーションチャンバーおよびインキュベーションチャンバーを密封するためのカバーを含み、このインキュベーション装置は開口部のアレイを有する加熱ブロックを有し、各開口部はマイクロプレートのウェルを収容するように構成されており、ここにマイクロプレートの各ウェルを個別に密封するための

50

密封ガスケットが設置されていることを特徴とする、さらにこのシステムは本発明に基づく基板プレート、または本発明に基づく方法によって製造された基板プレートを含むことを特徴とする、システムを提供する。

【0020】

この方法では、システムはSBS標準形式にしたがって作製可能なウェルを有するマイクロプレートを用いて得られ、特に自動ロボットプラットフォームにおける標準スクリーニング器具操業の使用を可能にする。例えば96ウェルのアレイを有するマイクロプレートを使用すれば、多数のマイクロアレイの並行プロセシングが可能であり、非常に効率的な高処理量スクリーニングが実行できる。マイクロプレートは熱によって基板と溶接するため、接着剤によるロボットシステムの汚染はあり得ない。また、基板およびマイクロプレート材料のみを使用し、これら2つの材料は都合の良い既知の光学的性質を有するものを選択可能であるから、光学的分析は簡単になる。

10

【0021】

本発明のさらに別の側面では、本発明に基づく基板プレートを製造するための装置であって、多孔性基板を加熱するための加熱装置並びにマイクロプレートおよび多孔性基板を互いにに対してプレスするためのプレス装置を含む装置を提供する。

この装置は本発明に基づく方法を実行するために有益に使用できる。

【0022】

本発明を以後、添付の図面を参照してさらに詳細に説明する。

20

図1は、本発明に基づくシステムの態様の上面図を示す。

図2は、図1のシステムの側面図を示し、ここではインキュベーション装置、カバーおよびマイクロプレートが分離して示されている。

図3は、図1の側面図を示し、ここではマイクロプレートのウェルはインキュベーションチャッパーの加熱ブロックの開口部内に位置している。

図4は、図1のシステムの側面図であり、ここではカバーは閉鎖位置である。

図5は、基板プレートを製造する方法を説明する模式図である。

図6は、基板プレートを製造する別の方法を説明する模式図である。

【0023】

図面では、バイオアッセイ、好ましくは高処理量スクリーニング試験を実行するためのシステムが示されている。このシステムは基板プレートとしてマイクロプレート1を含み、このマイクロプレート1は横列および縦列に配置されたウェル2のアレイを有する。これは図1に見ることができる。図面に示す態様では、マイクロプレートは8行12列に配置された96ウェルを含む。当然、他のアレイ配置も可能であり、例えば8、12、24、48、384または1536ウェルを有するものである。図2-4のこのシステムの側面図に模式的に示されるように、各ウェル2の底はマイクロアレイ基板3である。基板3は実質的に同一仮想平面内に位置する。

30

【0024】

この態様では、各基板は多孔性フロースルーフ酸化金属膜製である。考えられる例は、酸化亜鉛、酸化ジルコニウム、酸化スズ、タンタル、チタンおよび合金およびドープ金属である。

40

【0025】

別法では、基板3は酸化ケイ素製であってよく、ここに孔またはチャネルはイオンエンチング技術を用いて作製される。セルロースと同様に、ガラスであってもよい。このシステムがろ過にのみ使用するためのものである場合、PTFE (Teflon (登録商標)) が基板3の好ましい材料である。しかしながら、本明細書中に記載されるバイオアッセイにおける使用のためには、基板は好ましくは、基板の上面および下面、それぞれ4および5(図5を参照)と主に垂直に配向した多数の通り抜けチャネルを有する酸化アルミニウムである。好ましくは、チャネルは毛細管チャネルである。基板の実施態様では、基板の内径dは5 mmであり得て、ここにチャネルは約150-200 nmの間隔を有してよい。結合物質は200 μ mの間隔のチャネル集団内で基板に結合可能である。このチャネル集団はスポットまた

50

はスポット領域として示すことができる。各基板3は300-400スポットまたはそれ以上を有してよい。基板材料についてのさらなる説明に関しては、上記国際特許出願WO 01/19517を参照する。ウェルの数、スポットの数および寸法は例示的にのみ記載するものであり、要望に応じて変更してよいことが理解されよう。このシステムはバイオアッセイの実行に特に適し、以後このシステムをその用途に合わせた様において説明するが、このシステムおよび特にマイクロプレート1および基板3からなる基板プレートはまた、結合物質を全く存在させずにあるいはサンプル成分の一般的結合、例えばmRNA、rRNAの結合のための結合物質をその表面に伴って、サンプル液のみをろ過するのに適する。

【0026】

好ましい態様では、ウェル2は図面に示されるような円錐形を有する。しかしながら、ウェル2は異なる形状を有してもよい。円錐形のウェル2はマイクロプレート1のイメージング特性を最適化し、すなわち光の散乱および反射を減少させ、ならびに暗視野イメージングを可能にする。マイクロプレートはスカート6を有し、ここにスカート6の下側は基板3と同一の仮想平面内に位置するか、あるいはより高いレベルに位置する。このスカート6の寸法により、マイクロプレート1の基板3についてオンザフライでのスポットティングが可能になる。マイクロプレートは適したプラスチック材料、例えばLCP、TOPAS（登録商標）またはポリプロピレン製である。特にTICONAから入手可能なTOPAS（登録商標）、環状オレフィン共重合体は金属酸化物、特に酸化アルミニウム基板とのその優れた結合能ゆえに好ましい。好ましい態様では、TOPAS 5013、6013、6015を含む群から選択されるTOPAS（登録商標）の1等級を使用し、ここにTOPAS（登録商標）等級6015が最も好ましい。この等級が好ましい理由は酸化アルミニウム基板3と最も良好に結合するからである。特に、この結合は最小の可逆傾向を示す。さらにこの等級は上記他の材料より脆性が低く、そのため片が欠け落ちる傾向が低いので、取り扱いがより容易である。すべての場合において、使用する材料は耐薬品性および120°Cまでの耐熱性、ロボット適合性、光学的適合性、すなわちフラットでなくてはならぬ、かつ最小の自己蛍光性を示さなくてはならない。さらにこの材料は標識された生体分子に対して最小の結合性しか有さないべきであろう。上記等級のTOPAS（登録商標）はすべてこれらの良好な耐熱性および光学的特性を示す。好ましくはマイクロプレート材料は黒色であり、自己蛍光および光の屈折性後方散乱を最小化する。別法では、所望の無反射特性を獲得するためにコーティング付きのマイクロプレート1を提供可能である。

【0027】

基板3は、本発明に基づく方法を使用して、温熱性結合によりウェル2内へ合体させる。基板3はフラットで、かつ好ましくは同一仮想平面内に位置し、すなわち100μm未満の距離内で仮想平面と平行である。これは、分析物と結合物質の結合を測定するために使用する光学的システムの焦点合わせが容易になる利点を有する。各ウェル2はマイクロプレート1の下側面7から突き出した個別の突起部内に形成されているため、ならびに基板3は互いに離れて配置されている方法で別の基板を下側面7から外側を向く各突起部の遠位端に結合させていたために、基板3の一つの下面5に付着した液状サンプル滴は、もう1つの別の基板3の下面5へ横切って拡散できない。基板3は互いに分離しており、ウェル2の内容物間の相互コンタミネーションを防ぐ。

【0028】

このシステムはさらにインキュベーション装置8を含み、マイクロプレート1を保持するためのインキュベーションチャンバー9およびインキュベーションチャンバー9を密封するためのカバー10を提供する。インキュベーション装置8は開口部12のアレイを伴う加熱ブロック11を有し、各開口部はウェル2の形状に対応する円錐形を有する。ウェル2が円錐形であることにより、マイクロプレート1をインキュベーション装置8内に配置する際にセルフセンタリング効果を提供できる。加熱ブロック11の最大の厚さはマイクロプレート1のウェル2の深さと一致する。この方法では、ウェル2の基板3は加熱ブロックから飛び出しているか、あるいは加熱ブロック11の下面と同一平面上に並ぶ。これにより、基板3の下面5に付着したサンプル液は加熱ブロック11を汚染する可能性がな

10

20

30

40

50

い。

【0029】

各ウェルは開口部12内に収容され、マイクロプレート1のウェル2の外壁13は対応する開口部9の内壁内にぴったりはまる。この方法で、加熱ブロック11からウェル2への最適な熱伝達が達成できる。

【0030】

インキュベーション装置8は周囲壁14および底面壁15を有し、ここに加熱ブロック11、周囲壁14および底面壁15は外部減圧／加圧システムへの連結部17を有する空気チャンバー16を囲んでいるが、図示していない。さらに空気チャンバー16は排液連結部18を有する。排液連結部18はバルブによって閉鎖可能であるが、図示していない。

10

【0031】

インキュベーション装置は好ましくは金属製であり、インキュベーションチャンバーの温度を制御し、これによりインキュベーションチャンバーが収容するマイクロプレート1のウェル2内に供給されたサンプル液の温度を制御する加熱部分を装備している。加熱部分は1つまたはそれ以上のペルチェ素子を含有する加熱ブロックとして作製できる。別法では、水浴を介してインキュベーションチャンバーに熱を伝達してもよい。

【0032】

図2-4に示されるように、密封ガスケット19はカバー10の周囲壁の下側に設置する。別法では、このガスケットはインキュベーション装置8の周囲壁14の上側に設置してもよい。この密封ガスケット19はカバー10が図4の閉鎖位置である場合にインキュベーション装置8を密封する。そして空気チャンバー16は気密方法で閉鎖される。さらに、加熱ブロック11表面の開口部12の直径に一致する直径の環状開口部21を有する別の密封ガスケット20を設置する。好ましくは、この密封ガスケットをカバー10の内側表面に密封して固定する。カバーが閉鎖位置である場合、ガスケット20はマイクロプレート1の上側と密封してかみ合う。密封ガスケット20の形状により、マイクロプレートの各ウェル2は他のウェル2および環境を考慮して個別に密封される。

20

【0033】

カバー10は好ましくは透明であり、例えばガラス製である。カバー10は加熱素子を装備可能であり、例えば透明な電線をカバー材料内へ組み込むことによって行う。別法として、加熱ブロック11と同一形状を有する加熱素子を用いてカバーを加熱してもよい。カバー10をこの方法で加熱して、高処理量スクリーニング試験の実行中に結露を防ぐことができる。カバーの透明性により、CCDシステムまたは適した光学スキャナを用いて上部からリアルタイム測定を行うことが可能になる。

30

【0034】

操作中、インキュベーション装置内の圧力は、連結部17に連結した減圧／加圧システムによって制御可能である。高処理量スクリーニングバイオアッセイを実行するため、1つまたはそれ以上のサンプル液をウェル2内に供給し、マイクロプレート1をインキュベーションチャンバー9内へ挿入する。カバー10は図4に示される閉鎖位置にし、そして空気チャンバー16内の圧力を制御する。チャンバー16内を低圧にすれば、基板3を介して圧力差が生じ、これによりサンプル液は基板3のチャネルに押し通され、そしてウェル2内が低圧になる。チャンバー16内の低圧を解消することにより、サンプル液は自動的に基板3のチャネルを通ってウェル2内へ押し戻される。当然、チャンバー16内を高圧にして、チャネルを通してウェル2内へ、より迅速にサンプル液を押し込むことが可能である。チャンバー16内を低圧にし、そしてこの低圧を解消することを交互に繰り返すことによって、サンプル液を何度も基板のチャネルに押し通す。各ウェル2を個別に密封することは、基板3の1つが機能不全であり、基板を介する圧力差の創出を妨げても、他の基板3の正常な使用を妨害しない利点がある。

40

【0035】

バイオアッセイのイメージング（画像化）は、例えばCCDカメラを用い、透明なカバー

50

10を介して上部から行う。これによりリアルタイム動態測定が可能である。ウェルの一致するアレイを有する標準マイクロプレートをチャンバー16内に配置し、マイクロプレート1からのろ液を収集可能であるようなチャンバー16の高さhである。チャンバー16はさらに、チャンバー中少量の液状物を放置することにより、加湿チャンバーとして使用可能である。これにより、高い温度で、かつ長時間操作する際にサンプル液の蒸発は大きく減少する。基板3はフロースルーワシングが可能である。洗浄液は排液連結部18により排除できる。

【0036】

好ましくは、マイクロプレートに関し、生体分子スクリーニング協会 (the Society for Biomolecular Screening (SBS)) が提唱する標準形式を満たすマイクロプレート1を使用する。これによりスクリーニング応用およびスクリーニング器具使用に関する現在の産業界標準の使用、特に自動ロボットプラットフォームの使用が可能になる。この方法では、上記システムは、発現プロファイリング、プロテオミクス、ELISAに基づくバイオアッセイ、受容体ーリガンド結合バイオアッセイおよび酵素反応速度バイオアッセイにおいて使用可能である。

10

【0037】

本発明のシステムは多数のマイクロアレイの並行プロセシングを可能にすることが理解されよう。ウェルごとのイメージングによるマイクロアレイの連続蛍光検出は、基板3がフラットであり、かつ同一仮想平面内に位置することによって容易になる。さらに、ウェルの寸法、特にウェルが円錐形であることにより、連続蛍光検出が可能になる。このシステムは自動化に適し、ロボット互換 (robot compatible) である。ウェルを個別に密封することにより、基板が破損した場合に、他の基板での圧力変動の制御を妨害しない利点を示す。マイクロプレート1は結合物質のオンザフライスピッティングを可能にする。

20

【0038】

原理的には、任意のタイプの温熱性溶接を使用して、基板3をマイクロプレート1に結合してよい。これにはレーザまたは包埋した加熱線の使用が含まれる。レーザ溶接を使用するバリエーションでは、結合および基板材料を個々の基板3にカットすることを行なう。このバリエーションでは、マイクロプレート材料は好ましくは (局所的に) 黒色色素で着色し、カットの際に適用するレーザから伝わる熱を吸収する。これによりマイクロプレート材料は基板3およびマイクロプレート1の接触領域で非常に局所的に融解する。この方法の利点は、比較的簡単であり、加熱表面を必要とせず、マイクロプレートに対して基板3をあらかじめ並べることをほとんど妨げないことである。

30

【0039】

熱可塑性マイクロプレート1および基板3を含む基板プレートを製造する、別の簡単かつ効率的な方法は図5に示される。これは基板プレートおよび基板プレートを製造するための自動装置の選択部分の断面図を示す。この装置は加熱板22を含み、加熱装置も含む。

【0040】

本方法についていくつかのバリエーションが考えられる。1バリエーションでは、多数の多孔性基板3を、加熱板22の上面でマイクロプレート1中でウェル2が配置される横列および縦列のアレイの少なくとも部分に実質的に一致する横列および縦列のアレイに配置する。本方法の自動化したバリエーションでは、適当に制御したピックおよび設置用ロボットを使用して基板3を個別に並べ、配置する。用語「一致する」とは、基板3が位置する仮想平面と垂直方向にウェル2上に基板3が実質的にセンタリングされることを意味する。その製造方法のこの態様は、個々の各基板が加熱板22表面への設置前に欠陥についてチェック可能である利点を有する。したがって、基板プレートの製造前に各基板3が正常であることが既知である。加えて、基板プレートは結合後に完成する。例えば、過剰の材料を除去するなどのために、基板3を処理する必要はない。

40

【0041】

別法では、図5に示されるように、基板材料、すなわちこの例では多孔性酸化アルミニ

50

ウムの不連続なシート23を提供することが可能であり、このシートは加熱板22上に設置されている。有益なバリエーションでは、基板3はあらかじめ孔のあいたディスク形状でシート23内に含まれ、横列および縦列のアレイに配置され、ウェル2が配置される横列および縦列のアレイの少なくとも部分と実質的に一致する。結合後、多孔性基板3と相互連結している多孔性基板材料を除去し、これにより、完成した基板プレート内へ組み込まれた基板は分離して並び、上記のように、後の使用時に別のウェル2内へ挿入されたサンプル液間の相互コンタミネーションを防ぐ。シート23は必ずしもあらかじめ孔をあけておく必要はない。あらかじめ孔をあけない場合、基板プレートを製造する方法はさらに、多孔性基板3と相互連結している多孔性基板材料を、適切に制御可能なカッティングツールを用いるカット、例えばレーザカッティングによって除去する工程を含む。单一シート23を用いる本方法のバリエーションは、取り扱いの容易さおよび速度が増し、更に、ロボットオートメーションにより順応する利点を有する。

10

【0042】

加熱板22は、基板の下面5、すなわちマイクロプレート1から反対側を向く表面と直接接触して、基板3に熱を供給する。したがってマイクロプレートは間接的にのみ、すなわち基板3と接触した部位で加熱される。これによりマイクロプレートの他の部分が変形するリスクが減少し、この変形はマイクロプレートが間接的に加熱されない場合に生じると思われる。基板3の孔内の空気を介してさらなる熱が供給され、これは基板材料自体が極めて良好な熱伝導体でない場合に有用である。使用するマイクロプレートプラスチックの融解温度を少し超える温度に基板を加熱する。

20

【0043】

基板プレートを製造するための装置は、押し型24を含むプレス装置を含み、これによりマイクロプレートが基板3または基板3を含むシート22に対してプレスされる。好ましくは押し型24は、基板3に熱が供給されると同時に、マイクロプレート1を基板3に対してプレスする。これにより、溶融したマイクロプレート材料が基板3の孔内へ押し込まれるために、確実に良好な結合が得られる。さらに、部分的な熱伝達が基板3の孔内の空気による熱伝導によるため、基板3をマイクロプレートと接触させる前に単に加熱するより、確実に良好なマイクロプレート材料の融解が得られる。

【0044】

好ましくは、基板3およびマイクロプレート1を冷却すると同時に、圧力を維持し、すなわちマイクロプレートおよび多孔性基板を互いに対してプレスしながら多孔性基板を冷却する。マイクロプレート材料のすべての相変化中、マイクロプレート1と基板3との間の圧力を維持することによって、最も強い結合が得られることが判明した。加熱板22を介する熱供給の速度を制御可能な方法で徐々に減少させる冷却方法が好ましい。これは基板3またはマイクロプレート1の急激な収縮による結合の緩み防止を支援する。この方法を実行するため、基板プレートを製造するための自動装置は、多孔性基板3への熱供給速度を制御可能な方法で減少させるための制御装置を含む。

30

【0045】

本発明の方法を使用して、TOPAS（登録商標）5013、6013および6015のマイクロプレートを酸化アルミニウム基板と首尾良く結合させることができる。TOPAS（登録商標）5013に関し、基板3の加熱温度135°Cで3分間、圧力1177 mbarを維持して良好な結合を得た。このプラスチックを3分間冷却した後、この圧力を解放した。TOPAS（登録商標）6013に関し、基板の加熱温度140°Cで3分間、同圧力1177 mbarを維持し、同様に冷却時に3分間、この圧力を維持して良好な結合を得た。TOPAS（登録商標）6015に関し、加熱温度165°C、1177 mbarで3分間結合させて良好な結果を得た。同様にマイクロプレート1の冷却時に3分間、この圧力を維持した。最後に説明したバリエーションが現在、本発明を実行する最良の方法を示すと考えられる。当然、用いる圧力は本発明の範囲内で変化させてよいが、好ましくは70 mbarを超える。以下に説明するように、本発明のガイド機構の使用により、適用する圧力量に厳密な上限はない。熱適用の時間量は1～約10分間の範囲で変化させることができるが、好ましくは2～7分間の範囲であり、これはマイ

40

50

クロプレート1をあまり変形させずに、確実に良好な結合を得るためにある。

【0046】

従来、バイオアッセイにおいて使用するタイプの基板に熱可塑性マイクロプレートを温熱性結合することは、マイクロプレートが変形するために無理であると考えられてきた。本発明は、材料の選択および、基板プレートの製造を実行する方法の選択によってこの偏見が誤りであることを証明した。さらに一連の対策が基板プレート寸法の許容範囲を小さくする。

【0047】

図5に示される押し型24は複数の突起部25を含み、この突起部は横列および縦列に配置されていて、ウェルのアレイに実質的に一致し、すなわちこの突起部は、基板3集団またはシート23の位置が押し型24に対して正確に合わせられた場合に、この基板3が位置する仮想平面と垂直方向にあるウェル2に対して実質的にセンタリングされるように並んでいる。この後者の整列はこの装置の中のガイド機構によって確実に行われる。各押し型突起部25は途中で切れた円錐(frusto-conical)の形状を有し、これは各ウェル2の内側に一致する。したがって、押し型突起部25はウェル2の内側にかみ合って適合する形状であり、ウェル2の内壁26とかみ合う。換言すれば、押し型突起部25はウェル2の内側にかみ合って適合する形状であり、各ウェルの壁はウェルの内側から、ウェル内に挿入された時に押し型突起部25によって支持される。押し型突起部25によって、マイクロプレート1および基板3とともにプレスする際に、ウェル2を形成する壁が崩壊するのを防ぐ。さらに、押し型24は冷却時に押し下げられたままであるため、ウェルは冷却時に側方に圧縮される可能性がない。これは剪断応力を防ぎ、冷却時の結合維持を支援する。

10

20

【0048】

好ましくはウェル2の外壁13もまた、プレスおよび冷却時に支持される。これはガイド27によって行うことができ、マイクロプレート1の下側面7を、基板3が結合しているウェル2の遠位端と連結する側壁の少なくとも部分を包むように構成されている。実際には、ガイド27は加熱ブロックの開口部12と同様の形状の開口部を含み、この開口部内でウェル2を収容する。

30

【0049】

ウェル2の内壁26および外壁13の両者を支持することによって、ウェル2があらかじめ規定されている形状を保持することが確実になり、ウェル2が加熱ブロックの開口部12内にぴったり適合する。

【0050】

ガイド27は、ウェル2の外壁13に対する支持体として機能することに加えて、高さ調節機構28とともに、プレス方向への押し型24の移動を、あらかじめ決められた基板3からの距離に制限するための手段として機能する。ここで示す例では、押し型24がマイクロプレートを基板3に接触するまで押し下げると、ガイド27の上面29はマイクロプレート1の下側面7と接触する。高さ調節機構28は、ガイドの寸法とともに、押し型24およびマイクロプレート1がどれほどまで押し下げ可能であるかを決定する。この方法で各ウェル2の深度を正確に決定できる。これにより各ウェルに対して光学的システムの焦点を合わせる必要が減少し、完成した基板プレートを高処理量の光学的分析により適合させる利点を有する。これらの手段によって100μmの許容誤差が達成できる。

40

【0051】

以後、本発明に基づく基板プレートを製造する方法およびそのための装置の別のバリエーションを、図6を参照して説明する。このバリエーションのいくつかの特徴はまた、図5で説明されるバリエーションと組み合わせて適用可能であり、またその逆も可能である。バリエーション間の類似性ゆえに、図5の同等部分と類似する、図6の基板プレートの部分は同一の参照番号を有する。

【0052】

好ましくは、本方法はあらかじめカットされた基板3を用いる。本発明はまた、あらか

50

じめカットされた基板3を提供する方法を提供し、この方法はまた、図5で説明される方法で基板3の結合前に使用可能である。この方法は「多孔性基板の単一シート」から基板3をレーザカッティングすることを含む。この目的のため、例えばガラス製の透明なホルダ（図示せず）製の使用が有利である。好ましくは、このホルダは多数の収容部位を含み、この各収容部位は基板材料のシートからカットされた基板3を収容する形状に合わせて構成されている。基板材料のシートはこのガラスホルダの上に配置する。基板3がレーザを用いてカットされると、これはシートから離れて落ち、収容部位の1つに収まる。透明な、例えばガラスのホルダを用いる利点は、レーザビームがガラスに吸収されず、ガラスを通過して伝達するため、レーザカッティング時に放出される熱が大きく減少することである。さらに、光学的品質評価および品質管理手順はホルダ内に置いたままの基板3によって実行可能である。

10

【0053】

好ましくは収容部位は、マイクロプレート1中のウェル2が並ぶ横列および縦列のアレイの少なくとも部分と実質的に一致する横列および縦列のアレイに配置する。基板3をカットした後、基板材料のシートの残余物を除去し、そしてマイクロプレート1を上下逆向きで上面に配置する。収容部位のアレイはウェル2のアレイと実質的に一致し、すなわち収容部位に収容された基板3の中心は一致するウェル2の中心とそれぞれ実質的に並ぶ。

【0054】

図6では、マイクロプレート1をガラスホルダの上に配置する前に、マイクロプレート1を挿入物30と合体させる。挿入物30はウェルを形成するマイクロプレート1突起部の側壁の少なくとも部分を包むように構成されている。より具体的には、挿入物30の外側表面31はウェル2の外壁13を支持し、温熱性結合時に壁が外向きに崩れるのを防ぐ。したがって挿入物30は、図5のガイド27と同様のガイドを形成する。挿入物30は多数の個別の部分を含み、これらがいっしょになってウェル2を外側から支持するためのガイドを形成できることが認められる。

20

【0055】

さらに、挿入物30は1つまたはそれ以上の張り出し部32を含み、これは基板3が結合する対象のマイクロプレート突起部のエッジ33の部分をカバーするように配置される。張り出し部32は基板3を補完する（complimentary）形状であり、すなわち基板の周辺部は張り出し部32内へぴったり適合する。したがって張り出し部はさらに、マイクロプレート1に対して基板の位置を合わせるために機能し、これによりウェル2の底に穴があくことを防ぐ。

30

【0056】

挿入物30、マイクロプレート1および基板3を伴うホルダを合体させた後、これらから形成された積層物をひっくり返し、図6に示されるように基板がマイクロプレート1の上面に位置するようにする。ガラスホルダはその後持ち上げることができる。

【0057】

この配置では、ウェル2は内側から支持体34によって支持され、図5に示される押し型24の突起部25と同様の機能を有する。支持体34は、ウェル2のアレイと実質的に一致する横列および縦列のアレイに配置し、各ウェル2の内壁26は支持体34によって内側から支持されるように、支持体34はウェル2の内側にかみ合ってそれぞれ適合する形状である。この配置では各支持体34の外側表面35は内壁26と接触している。図6に示される支持体34はオプションである減圧チャネル36を含み、これは基板3を適所で維持するのを支援する。さらに、各支持体34はスプリング37または同様の弾力性機構の上に押し込んで配置し、均等圧力分布の維持を支援する。

40

【0058】

この例では、加熱プレート38を実際の結合のために使用する。加熱プレート38は円柱状突起リム39を含む。ここにリム39はそれぞれ、一定形状、すなわち円形に配置され、これは基板の周辺部形状に一致する（この事例では基板は環状である）。さらに、突起リム39によって形成される円柱を、ウェル2が並ぶアレイに実質的に一致する横列お

50

および縦列のアレイに配置する。図6に示されるように、結合時に突起リム39によって形成される円柱がウェル2に対してセンタリングされる様な方法で、加熱プレート38は基板プレートを製造するための装置によってガイドされる。

【0059】

加熱プレート38を上側から加熱ブロック40によって加熱し、またこの加熱ブロックを介して圧力も供給する。熱を各突起リム39の遠位端の表面41を介して、すなわち局的に基板3のエッジに伝導する。離れた加熱プレート38を使用する利点は、加熱ブロック40が基板プレート密封用の従来装置の部分であってよいことである。この比較的簡単な応用により、装置は専用特殊部品を要しない。加熱プレート38表面の、基板3と接触しない部分をカバーする断熱材42は熱伝達効率を高める。またこれは加熱ブロック40による熱供給の制御を高める。したがって加熱ブロック40の温度およびすなわち加熱プレート38の温度は、図5に関して上に説明される方法と同一規定の方法で制御可能である。

10

【0060】

基板3とマイクロプレート1との間の結合を非可逆的に固定することを確実にするために少なくとも加熱プレート38は冷却中にはマイクロプレート1、基板3および挿入物30の積層物上に置いておく。冷却後に挿入物30を除去し、完成した基板プレートを支持体34から取り外す。

【0061】

本発明は上記態様に限定されるものではなく、特許請求の範囲内で多様に変化させることができる。

20

【図面の簡単な説明】

【0062】

【図1】本発明に基づくシステムの態様の上面図を示す。

【図2】図1のシステムの側面図を示し、ここではインキュベーション装置、カバーおよびマイクロプレートが分離して示されている。

【図3】図1の側面図を示し、ここではマイクロプレートのウェルはインキュベーションチャンバーの加熱ブロックの開口部内に位置している。

【図4】図1のシステムの側面図であり、ここではカバーは閉鎖位置である。

【図5】基板プレートを製造する方法を説明する模式図である。

30

【図6】基板プレートを製造する別の方法を説明する模式図である。

【符号の説明】

【0063】

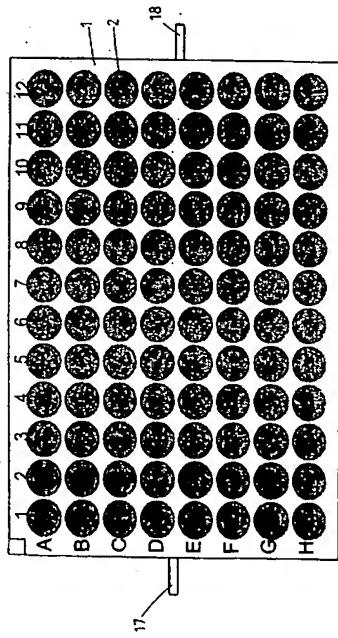
- 1 マイクロプレート
- 2 ウェル
- 3 多孔性基板
- 4 基板3の上面
- 5 基板3の下面
- 6 スカート
- 7 マイクロプレート1の下側面
- 8 インキュベーション装置
- 9 インキュベーションチャンバー
- 10 カバー
- 11 加熱ブロック
- 12 開口部
- 13 ウェル2の外壁
- 14 インキュベーション装置8の周囲壁
- 15 インキュベーション装置8の底面壁
- 16 空気チャンバー
- 17 外部の減圧／加圧システムへの連結部

40

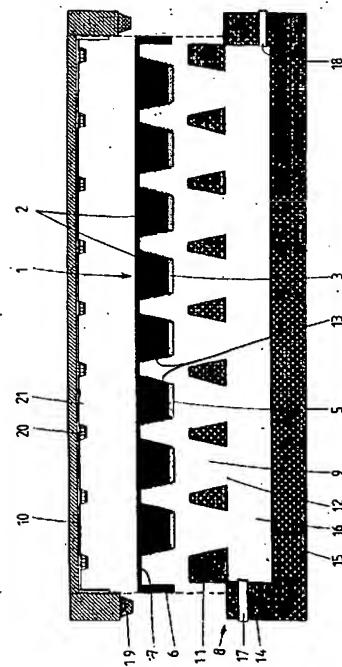
50

1 8 排液連結部
 1 9 密封ガスケット
 2 0 密封ガスケット
 2 1 環状開口部
 2 2 加熱板
 2 3 基板材料のシート
 2 4 支持体
 2 5 支持体突起部
 2 6 ウエル2の内壁
 2 7 ガイド 10
 2 8 高さ調節機構
 2 9 ガイド27の上面
 3 0 挿入物
 3 1 挿入物30の外側表面
 3 2 張り出し部
 3 3 マイクロプレート突起部のエッジ
 3 4 支持体 20
 3 5 支持体34の外側表面
 3 6 減圧チャネル
 3 7 スプリング
 3 8 加熱プレート
 3 9 円柱状突起リム
 4 0 加熱ブロック
 4 1 突起リム39の遠位端の表面
 4 2 断熱材

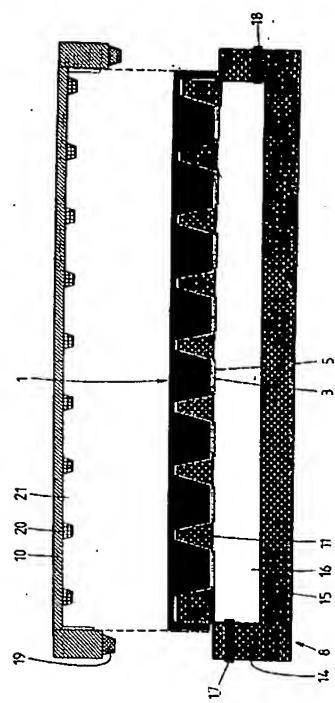
【図1】



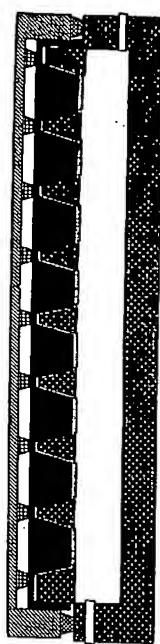
【図2】



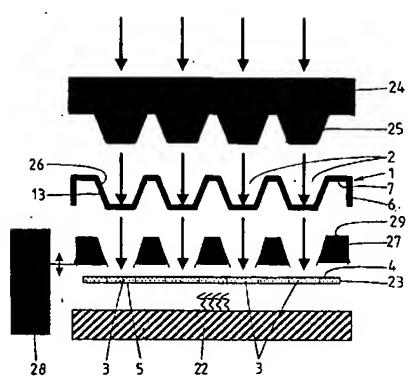
【図3】



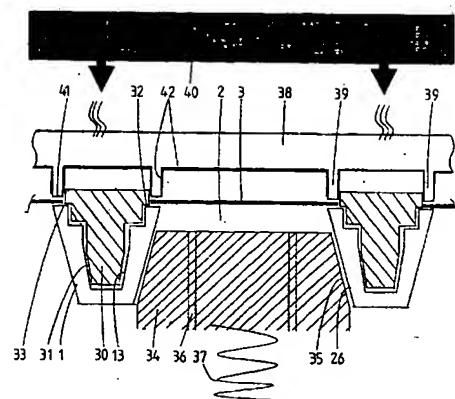
【図4】



【図5】



【図6】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		
		Internal Application No PCT/L 03/50114
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 B01L3/00 B29C65/64		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 B01L B29C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 309 605 B1 (ZERMANI THOMAS G) 30 October 2001 (2001-10-30)	1,6-9, 12,13, 19-21
Y	column 7, line 4 -column 8, line 37; claims; figures	2-5
Y	US 2002/025533 A1 (CARPAY WILHEMUS M ET AL) 28 February 2002 (2002-02-28) paragraph '0002! - paragraph '0019! paragraph '0032!; figures	2-5
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 15, 6 April 2001 (2001-04-06) & JP 2000 335509 A (MICRONICS KK), 5 December 2000 (2000-12-05) abstract	7-9
		-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents: 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the International filing date 'L' document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed		
*T' later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art '8' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report	
12 August 2003	27/08/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentkant 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-9016	Authorized officer Smith-Hewitt, L	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/50114

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 266 (M-0982), 8 June 1990 (1990-06-08) & JP 02 076722 A (DAIKYO INC), 16 March 1990 (1990-03-16) abstract	7-9
A	WO 98 42442 A (GREINER GMBH ;KNEBEL GUENTHER (DE)) 1 October 1998 (1998-10-01) the whole document	18

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

on on patent family members

International publication No
PCT/EP 03/50114

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 6309605	B1	30-10-2001	WO 0066268 A2 US 2002108898 A1 US 2001012493 A1		09-11-2000 15-08-2002 09-08-2001
US 2002025533	A1	28-02-2002	US 6383748 B1 AU 7368900 A CA 2383262 A1 EP 1212137 A1 JP 2003509663 T WO 0119517 A1		07-05-2002 17-04-2001 22-03-2001 12-06-2002 11-03-2003 22-03-2001
JP 2000335509	A	05-12-2000	NONE		
JP 02076722	9	A	NONE		
WO 9842442	A	01-10-1998	DE 19712484 A1 CA 2285441 C WO 9842442 A1 EP 0968057 A1 JP 3394049 B2 JP 2000513819 T US 2003039592 A1 US 6503456 B1 US 2002074689 A1 US 6514464 B1		01-10-1998 08-07-2003 01-10-1998 05-01-2000 07-04-2003 17-10-2000 27-02-2003 07-01-2003 20-06-2002 04-02-2003

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,CE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 バン ベウニンゲン, マリナス, ゲラルダス, ヨハネス
オランダ, NL-5345 RR オス, ポルデルカデ 27
Fターム(参考) 4B029 AA07 AA08 BB01 BB20 CC01 FA12 FA15